

Antifosfolipid Sendromu

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Esin ÖZDEMİR*, Cengizhan ERDEM**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Araştırma Görevlisi,

**Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Öğretim Görevlisi, ANKARA

Özet

Antifosfolipid sendromu arteriyel ve/veya venöz trombozlar, abortuslar ve trombositopeni ile karakterize kazanılmış bir multisistem hastalığıdır. Serolojik olarak lupus antikoagülanı ve/veya antikardiolipin antikoru tespit edilir. Trombozlar nedeniyle önemli morbiditeye, bazen mortaliteye neden olan bu hastalığın deri bulguları, ilk bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastalığın dermatoloji kliniklerinde tanınması ve tedaviye başlanması oldukça önemlidir. Bu derlemede antifosfolipid sendromunun patogenezi, klinik bulguları ve tedavisi üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid sendromu, Deri bulguları

T Klin Dermatoloji 2003, 13:128-136

Summary

The antiphospholipid syndrome is an acquired multisystem disorder characterized by arterial or venous thrombosis, thrombocytopenia, or recurrent abortions. Serologic markers for the syndrome are lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Cutaneous manifestations may be the first presenting signs of this syndrome which brings severe morbidity and mortality. It is important for dermatologists to recognize this syndrome to permit early diagnosis and treatment. In this review pathogenesis, clinical findings and treatment of antiphospholipid syndrome are overviewed.

Key Words: Antiphospholipid syndrome, Cutaneous manifestations

T Klin J Dermatol 2003, 13:128-136

Antifosfolipid sendromu (APL sendromu), hiperkoagülasyonla seyreden kazanılmış bir multisistem hastalığıdır (1). Antifosfolipid antikoru sendromu, Antikardiolipin sendromu, Lupus antikoagülan tromboz sendromu, Hughes sendromu ifadeleri bu hastalık için kullanılan diğer adlandırmalardır. APL sendromu kadınlarda, erkeklerle göre biraz daha fazla görülmektedir.

İlk olarak 1983 yılında Hughes tarafından, vasküler tromboz, livedo retikularis, trombositopeni, hareket bozukluğu ve APL antikoru (ak) görüldüğü yeni bir sendrom olarak tanımlanmıştır. APL sendromu gelişen bazı hastalarda deri bulguları, ilk klinik belirtiler olabilmektedir. Bu nedenle, hastalığın dermatologlar tarafından tanı olarak tedaviye başlanması prognoz açısından oldukça önemlidir. Bu derlemede APL sendromunun patogenezi, klinik bulguları ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

Antifosfolipid Antikorlar

APL ak'lar dolaşımında saptanan bir grup heterojen antikordur. Özellikle negatif yüklü bileşiklerle; fosfolipidlere ve fosfolipid-protein komplekslerine bağlanırlar.

Fosfolipidler tüm vücut hücrelerinin membranlarında yapı elemanı olarak rol alırlar. Fosfatidilserin, fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidik asit fosfolipidlere örnek olarak verilebilir. Fosfolipidler biyolojik membranlarda miçellar veya lameller olmak üzere farklı konfigürasyonlara dönüşebilirler. Bu dönüşümün antikoru oluşum patogenezi rolü olabileceği düşünülmektedir. Fosfolipidler ayrıca koagülasyon basamaklarında da rol alırlar. Kardiolipin ise mitokondri iç zarında bulunan bir fosfolipiddir.

Bu antikoru hedef aldığı fosfolipid-protein komplekslerinde yer alan proteinler; β 2-

glikoprotein I(β 2-GPI), prothrombin, protein C, protein S, kininogen, thrombomodulin, annexin V ve doku plasminojen aktivatörüdür (tPA) (2,3).

APL sendromlu hastalarda bulunan başlıca APL ak'lar Lupus Antikoagülanı(LAC) ve Antikardiolipin antikor(ACA)dur.

Lupus Antikoagülanı

Sistemik Lupus Eritematosus(SLE)'lu hastalarda in vitro ortamda antikoagülan etki gösteren, prothrombin ve pıhtılaşma zamanını uzatan bir faktör farkedilmiş ve bu faktöre lupus antikoagülanı adı verilmiştir. Kısa süre sonra bu adlandırmanın yanlış olduğu ortaya çıkmıştır. Gerçekte LAC in vivo olarak koagülasyon basamaklarında yer alan çeşitli fosfolipid epitoplara etkileşerek prokoagülan etki göstermekte, üstelik çoğu SLE hastasında saptanamamaktadır (1). LAC ak'lar genellikle Immunglobulin (Ig) G, bazen Ig M, IgA veya karışık olarak saptanan Ig'lerdir. İn vitro ortamda fosfolipid bağımlı koagülasyon testlerini bozan bu antikorlar aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), Kaolin pıhtılaşma zamanı, dilute Russell viper venom time, platelet nötralizasyon işlemi gibi metodlarla saptanabilirler. Bu metodlar arasında en sık kullanılanı APTT testidir.

Antikardiolipin Antikoru

ACA, solid faz radyoimmunoassay veya ELISA ile tespit edilebilir. ELISA yöntemiyle Ig G, M, A izotipleri de saptanabilir (Tablo 1). Yüksek düzeylerde saptanan Ig G tipinde ACA'nun, Ig M'ye göre klinik bulgularla daha çok bağlantılı olduğu görülmüştür(1). Otoimmün hastalıklara eşlik eden APL sendromunda ACA, daha çok Ig G tipinde ve yüksek seviyelerdedir. ACA, primer APL sendromu ve otoimmün hastalıklara eşlik ettiğinde β 2-GPI adlı kofaktöre ihtiyaç duyar. Enfeksiyonlarda ortaya çıkan ACA ise kofaktöre ihtiyaç duymaksızın kardiolipine bağlanır.

Hastaların %75'inde LAC ve ACA birlikte saptanabilir. Bu antikorların yanı sıra bazı hastalarda β 2-GPI, prothrombin, protein C, protein S, fosfatidilserin veya fosfatidiletanolamine karşı gelişmiş antikorlar da gösterilmiştir.

Tablo 1. ACA düzeyleri

	Ig G(GPL)	Ig M(MPL)
Düşük pozitif	5-15	<6
Orta pozitif	15-80	6-50
Yüksek pozitif	>80	>50

GPL: Ig G ACA'nun 1 μ g/ml'sinin bağlanma aktivitesi
MPL: Ig M ACA'nun 1 μ g/ml'sinin bağlanma aktivitesi

APL Antikorların Etki Mekanizması

APL ak'ları, APL sendromu ve trombozlar arasındaki bağlantılar henüz kesin olarak açıklanamamıştır ancak pek çok hipotez geliştirilmiştir.

Fosfolipidler intrensek ve ekstrinsek koagülasyon yollarında, faktör IX ve faktör X'un aktivasyonunda, prothrombinin thrombine çevrilmesinde rol alırlar. Thrombin ve thrombomodulinin birleşmesiyle de doğal bir antikoagülan olan protein C aktive olur. Antifosfolipid antikorlar hemostazı sağlayan bu proteinlerle etkileştiğinde tromboza eğilim meydana getirirler(4).

ACA için β 2-GPI kofaktör iken, LAC için hem β 2-GPI hem de prothrombin kofaktör olarak görev alır. LAC bu sayede thrombin ile aktive olmuş trombositlere bağlanır, prostasiklin salınımını ve Protein C aktivasyonunu inhibe eder. Sonuç olarak prothrombotik bir zemin hazırlar(1).

Apoptosis sırasında hücre membranında fosfolipid konfigürasyonunda değişiklikler meydana gelir. Bu hücrelere doğal bir antikoagülan olan β 2-GPI'in bağlanması artar. Bu bağlanma ile APL ak oluşumu, adezyon molekül ekspresyonu artar ve trombosit agregasyonu meydana gelir. Öte yandan APL ak'lar da hücre membranını bozarak apoptosise yol açabilir(5,6).

Ig G tipinde APL ak'ları heparin sülfat ile de etkileşime girerek antithrombin-III oluşumunu inhibe eder, koagülasyonu artırır.

ACA'lar oksidize olan düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)'le çapraz reaksiyon vererek damar düz kaslarında proliferasyon, atherogenez, damarlarda oklüzyona yol açabilirler(5).

Özet olarak bu antikorların etkileri endotel hücre hasarı, trombosit aktivasyonu, prostasiklin yapımında, protein C, protein S, antithrombin-III aktivasyonunda, fibrinolitik mekanizmalarda bozulma, plasental antikoagülan proteinin inhibisyonu olarak sıralanabilir(4). Tüm bu olası mekanizmalar sonucunda vasküler trombozlar gelişir.

Bazı çalışmalarda APL sendromunda ailesel ya da genetik yatkınlık üzerinde durulmuştur(7). LAC ak'larının HLA DQw7, ACA'larının HLA DR7, DQB1, DRw53, DR4 ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur(5,8). Bu veriler hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerin katkıda bulunduğunu düşündürmekle birlikte, bu görüş henüz kesinlik kazanmamıştır.

Normal populasyonun %2'sinde bu ak'lar saptanabilir. SLE hastalarının da 1/3'ünden fazlasında APL ak'lar pozitif olabilir. Ancak bu ak'lar her zaman klinik sendroma yol açmamaktadır. APL ak'lara sahip hastaların bir kısmında trombotik komplikasyonlar ortaya çıkarken diğerlerinde görülmemesi antikor seviyeleri, ak idyotipi ve etkinlikteki farklılıklar, bağlanma özgüllüğü, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir(9).

Klinik Bulgular

APL sendromunun majör kriterleri; tekrarlayıcı arteriyel veya venöz trombozlar, tekrarlayıcı fetal kayıplar ve trombositopenidir. APL sendromunun serolojik belirteçleri Lupus Antikoagülanı ve Antikardiolipin antikorlardır. Bir klinik ve bir serolojik bulgunun var olması APL sendrom teşhisi koydurabilir (Tablo 2). Serolojik bulgunun 8 hafta ara ile bakılan 2 kan örneğinde yüksek olması gerekmektedir. APL sendromunda livedo retikularis varlığı tanıyı destekleyici, önemli bir bulgudur.

Hastada altta yatan başka bir hastalık olmadığında Primer APL sendromu, SLE gibi başka bir hastalıkla birlikte olduğunda ise Sekonder APL sendromundan bahsedilir (Tablo 3) (4). Primer APL sendromu, sekonder APL sendromundan daha sık görülmektedir(1).

Trombozlar

APL sendromunun ana bulguları vasküler oklüzyon veya trombozlardır. Venöz ya da arteriyel

Tablo 2. Antifosfolipid sendromu tanı kriterleri

Majör Kriterler:	-arteriyel tromboz -venöz tromboz -tekrarlayan fetal kayıplar -trombositopeni
Destekleyici bulgu:	-livedo retikularis
Teşhis:	1 majör kriter+ LAC veya ACA

Tablo 3. Sekonder APL sendrom nedenleri

Otoimmün hastalıklar:	SLE Romatoid Artrit Sistemik Skleroz Dermatomyozit-Polimyozi Sjögren sendromu İdyopatik trombositopenik purpura Otoimmün hemolitik anemi Diabetes mellitus Myasthenia gravis
Vaskülitik hastalıklar	Temporal arterit Behçet hastalığı Takayasu arteriti
Enfeksiyonlar	Bakteriyel: Tüberküloz, Lyme, Lepra, Sifiliz Viral: HIV, hepatit, EMN Protozoal: Pnömosistis carinii
Malignite	Lenfoproliferatif hastalıklar Lösemi Paraproteinemiler Solid tümörler
Hematolojik hastalıklar	Trombotik trombositopenik purpura Myelofibrozi Pernisioz anemi Polisitemi vera
İlaçlar	Hidralazin Prokainamid Klorpromazin Kinidin Fenitoin İnterferon
Böbrek yetmezliği-dializ	

sistemde, küçük veya büyük çaplı damarlar etkilenerek çeşitli klinik bulgulara neden olurlar (Tablo 4). Venöz oklüzyon en sık derin ven trombozu(DVT) şeklinde gelişir. Toplumdaki tüm

Tablo 4. Trombozların görüldüğü bazı lokalizasyonlar

Venöz oklüzyon
Derin ven trombozu
Pulmoner emboli
Budd-Chiari sendromu
Hepatik venooklüziv hastalık
Addison hastalığı
Renal ven trombozu
Retinal ven trombozu
Arteriyel oklüzyon
Myokard enfarktüsü
Kalp kapak hastalığı
Stroke, geçici iskemik atak
Multienfarkt demans
Hepatik enfarkt
Mezenterik iskemi
Renal arter trombozu
Ekstremitelerde iskemi

venöz trombozlu hastalara bakıldığında %8-10'unda APL ak'ları saptanabilir (10). Ülkemizde de DVT geçirmiş 30 hastada APL antikolar bakılmış, hastaların 11(%37)'inde ACA Ig G saptanmıştır (11). Arteriyel trombozlar en sık santral sinir sisteminde meydana gelir, geçici iskemik atak(TİA) ya da inmenin yanı sıra çeşitli nörolojik bulgulara yol açabilir(12). Elli yaşın altında inme yaşayanların %18-46'sında APL ak'ları tespit edilmiştir(10,12). APL ak'u saptanan hastaların ise inme geçirme riski 2.3-10.6 kat artmış olarak düşünülmektedir(10).

LAC trombotik risklerle daha fazla ilgilidir. Yüksek ACA Ig G de IG M'ye göre daha fazla tromboz riski getirir.

Tüm APL sendromlu hastaların 1/3'ü yalnız bir trombotik olay geçirir, 2/3'ünde ise trombozlar tekrarlar(10).

Obstetrik Komplikasyonlar

Bu hastalarda tekrarlayan fetal kayıplar, preeklampsi, fetal büyümenin duraklaması, postpartum serozit sendromu, HELLP sendromu tanımlanmıştır. Plasental tromboz, enfarkt, bozulan prostasiklin yapımı nedeniyle gelişen desidüal vaskülopati, embriyojenik implantasyonun etki-

lenmesi bu komplikasyonların nedeni olabilir(1). Gebelik kendisi de hiperkoagülabl bir durum yaratmaktadır. Bu da bazı hastaların neden yalnız obstetrik komplikasyonlarla seyrettiğini açıklayabilir (13).

Trombositopeni

APL ak'larla kaplanmış trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından yıkılması ile meydana gelebilir (1). %30-50 hastada hafif, %5-10 hastada ciddi trombositopeni gelişebilir (10). Hastalarda lökopeni ve hemolitik anemi de görülebilir. SLE ile ilişkili APL sendromunda, primer APL sendromuna göre daha sık olarak hemolitik anemi, trombositopeni, düşük kompleman seviyelerine rastlanmaktadır (14).

Kutanöz Bulgular

APL sendromuna eşlik edebilen pek çok deri bulgusu mevcuttur. Bunların çoğu histopatolojik olarak da gösterilebilen vasküler oklüzyonlara bağlıdır (Tablo 5) (4). Alegre ve ark. LAC saptadıkları hastalarının %41'inde deri bulgularının hastalığa ait ilk bulgu olarak ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

Livedo retikularis

APL sendromunun en sık görülen deri bulgusudur, hastaların %20-50'sinde görülmektedir(10). Livedo retikularis(L.retikularis) derinin yüzeysel direnç sistemlerinde staza bağlı geliştiği için muhtemelen APL sendromunda gözlenen vasküler oklüzyonlarla ilgilidir. L.retikularis nedeniyle görülen hastaların %15'inde LAC/ACA pozitifdir.

L.retikularis ve ACA saptanan hastalarda tromboz ve trombositopeni sıklığı da artmıştır(15).

Tablo 5. APL sendromunun deri bulguları

Livedo retikularis	Degos benzeri hastalık
Nekrotizan vaskülit	Anetoderma
Livedoid vaskülit	Progresif sistemik skleroz
Tromboflebit	Diskoid lupus eritematosus
Kutanöz ülser	Kutanöz T hücreli lenfoma
Gangren, nekroz	Raynaud fenomeni
Eritematöz makül, purpura, ekimozlar	Ağrılı deri nodülleri
Splinter hemoraji	

1965 yılında Sneddon, L.retikularis ve serebrovasküler hastalık birlikteliğini gözlemiştir. Sneddon sendromu olarak adlandırılan bu hastalıkta, sonraki yıllarda APL ak'ları saptanmış ve Sneddon sendromunun, kutanöz ve SSS bulguları ön plana çıkmış olan APL hastalarından oluştuğu düşünülmüştür. Ancak bazı Sneddon sendromlu hastalarda ACA veya LAC ak'ları tespit edilememiştir. Kalashnikova ve ark. 46 Sneddon sendromu olan hastayı taramışlar, bu hastaların bir kısmında ACA ve LAC ak'ları negatif iken antiprothrombin antikorlarını pozitif bulmuşlardır (16).

Ülser

APL sendromu olan hastalarda deri ülserlerinin görüldüğüne dair çok sayıda yayın vardır. Ülserler bazen ilk bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla alt ekstremitelere yerleşirler. Bir çalışmada LAC pozitif olan 295 hastanın 70'inde kutanöz bulgular saptanmış, bunların 21'ini ülserler oluşturmuştur. Bu hastaların 7'sinde SLE bulunurken, 14'ünde SLE saptanmamıştır(17). Sekonder APL sendromuna sahip 500 SLE hastasının %3'ünde bacak ülserleri görülmüş, bu durum ACA IgM yüksekliliği ile ilgili bulunmuştur(1). Bu nedenle SLE hastalarında görülen bacak ülserlerinde ya da iyileşmeyen ülserlerde APL sendromu her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Nekroz

Nekroz da APL sendromunun ilk bulgusu olabilir. Özellikle alt ekstremiteler, yüz ve kulaklarda görülmektedir(18,19). Nadir olmakla birlikte yaygın deri nekrozu da görülebilir. 2000 yılına dek bu şekilde 12 vaka bildirilmiştir. APL sendromu olan bu vakaların bir kısmında enfeksiyonu, bir kısmında cerrahi girişimi takiben nekroz gelişmiştir. Hastalarda antibiyotik kullanımı veya preoperatif dönemde antikoagülan tedavinin kesilmesinin nekroz gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür (20).

Distal iskemi, gangren

El ve ayaklarda arteriyel, arterioler oklüzyon sonucunda oluşur. Alegre ve ark. hastalarının %19'unda gangren, %3'ünde nekroz bildirmiştir (4).

Akral eritematöz, purpurik veya siyanotik maküller

Alegre ve ark. LAC saptanan hastaların %14'ünde bu lezyonları gözlemişlerdir. Eritematöz maküllerde dermal damarlarda mikrotrombüsler görülür.

Tromboflebit

Bir çalışmada LAC saptanan 70 hastanın %34'ünde uylukta tromboflebit saptanmıştır. Bu seride en sık görülen deri bulgusu tromboflebit olmuştur(21). Yüzeyel tromboflebitin yanı sıra derin alt ekstremit venleri, popliteal, femoral venlerde de tromboflebit görülebilir.

APL sendromunda nekrotizan vaskülit, livedo vaskülit görülen olgular da bildirilmiştir(1). APL ak'ları Degos hastalığında ve anetodermada da saptanmıştır. Bu lezyonlarda noninflammatuar endarteritis obliteransa bağlı gelişen kutanöz iskemi sorumlu tutulmuştur (4,22). APL sendromunda ayrıca ağrılı nodüller, splinter hemorajiler de görülebilir. Lupus panniküliti olan birkaç hastada da APL sendromu gösterilmiştir (23).

APL sendromunda kutanöz histopatolojik bulgular

APL sendromunda görülen histopatolojik bulgular tanı için diagnostik değildir ancak önemli ipuçları verebilir. Küçük dermal damarlarda noninflammatuar tromboz tipik histopatolojik bulgudur.

Alegre ve ark. 25 hastanın biopsi örneklerini incelemişlerdir(24). Ülsere lezyonlar, gangren ve tromboflebitten alınan biopsi örneklerinde noninflammatuar küçük damar trombozu görmüşlerdir. Ülserlerden alınan biopsilerde ayrıca kapiller proliferasyon, dermiste endarteritis obliterans, dermal hemoraji, middermiste ve ter bezleri etrafında hemosiderin birikimi görmüşlerdir. Bir biopside fokal nekrotizan vaskülit görülmüştür.

Noninflammatuar damar trombozu APL sendromundan başka; livedoid vaskülit, kryoglobulinemi, warfarin nekrozu, purpura fulminans, emboliler, protein C eksikliği, trombositopeni, Sneddon sendromu, orak hücreli anemi, hemolitik anemide de görülebilir.

Katastrofik Antifosfolipid Sendromu (KAPS)

APL sendromunun nadir fakat oldukça ciddi bir formudur. KAPS, 3 veya daha fazla sayıda organ tutulumu ile klinik bulgu verir. Hastaların genel durumu kötüdür. Hastalarda ciddi böbrek disfonksiyonu, malign hipertansiyon, SSS tutulumu, adult respiratuar distress sendromu benzeri akciğer sorunları, livedo retikularis, akrosiyanoz, ülser, gangren, intestinal iskemi, myokard veya adrenalde iskemi, hepatik iskemi ortaya çıkabilir.

KAPS'da özellikle mikrovasküler sistem/kapillerler etkilenmektedir. Endotel hüresi veya monositler üzerinde antijen-antikor reaksiyonu sonucu, endotel hücre aktivasyonuna bağlı geliştiği öne sürülmektedir. Aktive endotel hücreleri trombotik oklüzyon için uygun ortamı sağlarlar. APL sendromunda bahsedilen diğer patogenetik mekanizmalar da KAPS için geçerlidir(25).

Asherson tarafından 50 KAPS hastasının 11'inde(%22) bazı presipitan faktörler görülmüştür. Bu faktörler, ilaçlar(tiazid, kaptopril, oral kontraseptif); minör cerrahi işlemler(diş çekimi, ERCP, dilatasyon ve küretaj); majör cerrahi girişim(histerektomi); enfeksiyonlar(intestinal, ÜSYE) olmuştur. Diş çekimi ve GIS hemorajisi nedeniyle antikoagülasyonun kesildiği 2 hastada da KAPS gelişmiştir.

APL Sendromu ile Birlikte Görülebilen Bazı Hastalıklar

SLE

SLE'li hastaların %10-60'ında LAC pozitifliği, %50-60'ında ACA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların %25'inde intermitan veya sadece bir sefer için serolojik belirleyiciler pozitif olup daha sonra negatifleşebilmektedir.

Derksen ve ark. SLE'li 167 hastanın %24'ünde LAC tespit etmişler ve klinik bulgularla anlamlı birliktelik gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların %23-58'inde tromboz gelişmiş ve sıklıkla rekürrens göstermiştir. SLE hastası olup APL

ak'u bulunmayanlarda tromboz riski ise %4.5-18'dir (26).

SLE'li hastalarda ACA ile livedo retikularis arasında da anlamlı birliktelik saptanmıştır. SLE ve L.retikularisi bulunanların %75'inde APL ak'ları gözlenmiştir. Şiddetli L.retikularisi olanlarda SSS, böbrek tutulumu ve vaskülitik deri lezyonları da sık görülmüştür (27).

Behçet hastalığı

Hull ve ark. 70 Behçet hastasının 13'ünde ACA saptanmıştır (28). Bu çalışmadaki 20 retinal vaskülitli hastanın 7'sini ACA (+) hastalar oluşturmuştur. Behçet hastalarında retinal vaskülit ile ACA arasındaki bu bağlantı istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Orojenital ülserler, üveit, artrit yönünden ACA olan ve olmayan hastalar arasında insidans farkı saptanmamıştır. Ancak Behçet hastalığı ile APL antikorları arasındaki bağlantı henüz netlik kazanmamıştır.

Progresif sistemik skleroz

Katayama ve ark. sistemik sklerozlu hastaların %33'ünde yüksek ACA titreleri saptanmıştır(29). Araştırmacılar ACA titreleri ile vasküler lezyonlara baktıklarında ise aralarında korelasyon bulmamışlardır.

Kutanöz T hücreli lenfoma ve melanoma nedeniyle izlenen birkaç hastada da APL antikorlarının geliştiği gözlenmiştir. Kutanöz T hücreli lenfomada, T hücrelerinin neoplastik proliferasyonunun B hücrelerini indükleyip çeşitli otoantikörlerin yapımına neden olabileceği öne sürülmüştür (4). Melanomada gelişen ak'ların, neoplazilerde meydana gelen immün yanıt ve otoimmünitede oluşan değişimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (30). Melanoma nedeniyle interferon-alfa2b tedavisi almakta olan 4 hastada da ACA'lar ve tromboembolik olaylar gelişmiştir. Bu hastalarda sitokinlerin, endotel hücre bütünlüğünde bozulma ile APL ak'larını indükleyebileceği öne sürülmüştür(31).

Profilaksi ve Tedavi

APL sendromlu hastalarda trombozların profilaksi ve tedavisi antikoagülan ve antiplatelet ajanlarla yapılır. İmmünespresifler ve immu-

noterapi (sistemik steroid, siklofosamid, plazmaferez, intravenöz immunglobulin(IVIG) antikor titrelerini düşürmekte ancak tedavi kesilince hızla rebound yükselmeye neden olabilmektedir. İmmunoterapiye, SLE gibi altta yatan başka bir hastalık veya KAPS durumunda başvurulabilir.

Tromboz profilaksisi

APL ak saptanan fakat tromboz öyküsü olmayan hastalarda profilaktik tedavinin yararı henüz kesin değildir. Persistan LAC veya yüksek seviyede ACA Ig G ak'ları olan hastalarda düşük doz salisilatlar kullanılabilir.

Hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi, metabolik hastalıklar, kalp hastalıkları, oral kontraseptifler tromboz riskini artırdığından bu faktörler minimuma indirilmelidir.

Cerrahi girişimler, immobilizasyon gibi durumlarda venöz tromboz profilaksi tedavisi verilmelidir. Bazı APL sendromlu hastalar 10bin-15bin U/gün gibi diğer hastalarda kullanılan heparin dozlarına dirençli olabilirler. Bu durumda 25bin U/gün s.c veya 40bin U/gün i.v uygulanabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin yarılanma süresi daha uzun, biyoyararlanımı daha fazla, yan etkileri daha az olduğundan heparin yerine kullanılabilir.

SLE'li hastalarda hidroklorokin ile tromboz ataklarına yönelik profilaksi sağlanabilir (4).

Tromboz tedavisi

Tromboz saptanan hastalarda warfarin veya subkutan heparin uzun süreyle kullanılır.

Tek klinik bulgu yüzeysel venöz tromboz ise sadece düşük doz aspirin de yeterli olabilir.

İntrakraniyel trombozlarda, yeterli antikoagülasyona rağmen progresif seyreden trombozlarda; düşük doz warfarin ve düşük doz aspirin kombinasyonu kullanılması önerilmektedir (4).

Khamashta ve ark. 101 hastayı 3 gruba ayırmışlar ve tromboz profilaksisi amacıyla 1.hasta grubuna aspirin, 2.hasta grubuna warfarin, 3.hasta grubuna hem aspirin hem warfarin vermişlerdir. Bu çalışmada, international normalized ratio (INR)'nın 3 ve üzerinde olmasını sağlayan yoğun

warfarin tedavisinin, aspirin (75 mg/gün) ve aspirin+warfarin(INR<3) tedavisine göre daha etkili olduğunu gözlenmiştir (32).

Bu sendromda hastalarda görülebilen warfarin direnci nedeniyle warfarin dozu 20 mg/gün'e dek çıkabilmektedir (32).

Warfarin tedavisi kesildikten sonraki ilk 6 ay en fazla rekürrens riski taşımaktadır. Derksen ve ark. 19 venöz trombozu olan hastayı takip ettiklerinde antikoagülasyon alanlarda 8 yıl boyunca rekürrens olmazken, tedavi almayanlarda ilk 2 yılda %50, 8 yılda %78 rekürrens riski tespit etmişlerdir (33). Antikoagülan tedavinin takibi warfarin için INR, heparin için APTT ile yapılabilir.

Son zamanlarda akut dönemde trombolitik tedaviler de denenmektedir.

Sekonder APL sendromunda tromboz tedavisi sırasında sistemik steroidler de kullanılabilir.

Trombosit sayısı 50.000'in altında olan hastalarda da tedaviye sistemik steroid eklenebilir. Trombositopenik hastalarda, vaskülitlerde de etkili olan dapson, fibrinolitik etki gösterebilen danazol ayrıca hidroklorokin ve IVIG da kullanılabilir(33).

Kutanöz bulguların tedavisi

Asıl olarak genel tedavi yaklaşımları geçerlidir. Kutanöz ülserler warfarin, heparin ve fibrinolitik ajanlarla (ürokinaz, streptokinaz, tPA) başarıyla tedavi edilmiştir (1,34). Livedo vaskülit lezyonu olan hastaların da fibrinolitik tedaviye (tPA) iyi cevap verdiği bildirilmiştir(4).

Zahavi ve ark. ayak parmaklarında nekroz olan APL sendromlu 4 hastaya PG-I2 analogu ile tedavi vermişler, 1 ay içinde tüm lezyonlarda gerileme gözlemişlerdir. PG-I2, platelet agregasyonunu da inhibe eden bir vasodilatatördür(35).

Rekürren fetal kayıpların tedavisi

Sadece APL ak tespit edilen, fetal kayıp öyküsü olmayanlarda tedavi gerekmez(33).

Fetal kaybı olan, düşük ACA seviyesi saptanan hastalar tedavisiz veya sadece aspirin ile izlenir. Hiç fetal kaybı olmayan ya da bir kaybı olan

ve yüksek ACA Ig G seviyeleri olanlara aspirin tedavisi verilir. İki veya daha fazla sayıda fetal kayıp ve yüksek ACA Ig G seviyesi olanlar ilk 12 hafta aspirin, daha sonra heparin tedavisi ile izlenebilir. Gebelikte profilaktik tedavinin canlı doğum oranını %38'den %72'ye çıkardığı görülmüştür(14). Hastalar eğer tromboz nedeniyle warfarin tedavisi alıyorlarsa gebelikten önce heparin tedavisine geçilmelidir.

KAPS tedavisi

Yüksek doz i.v steroid tedavisi, siklofosamid, plazmaferez ya da IVIG denenebilir.

APL sendromu sebep olduğu vasküler trombozlarla hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir. Nadir olmayarak ilk bulguları deride ortaya çıkabilen bu sendromun dermatoloji kliniklerinde tanı ve tedavi alması kronik deri bulgularının gerilemesini sağlayacağı gibi hastayı diğer sistemlerin tutulumundan da koruyabilir. Bu nedenle livedo retikularis, iyileşmeyen deri ülserleri, distal iskemi gibi deri bulguları olan hastalarda APL sendromu gözönünde bulundurularak antikor seviyeleri görülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:149-68.
2. Kandiah DA, Sali A, Sheng Y, Victoria EJ, Marquis DM, Coutts SM, et al. Current insights into the antiphospholipid syndrome: clinical, immunological and molecular aspects. *Advances in Immunology* 1998;70:507-63.
3. Galli M, Barbui T. Prevalence of different antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and their relationship with the antiphospholipid syndrome. *Clin Chem* 2001;6:985-7.
4. Gibson GE, Su WPD, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-82.
5. Haviv YS. Association of anticardiolipin antibodies with vascular injury: possible mechanisms. *Postgrad Med J* 2000;76:625-8.
6. Rauch J, Subang R, D'Agnillo P, Koh JS, Levine JS. Apoptosis and the antiphospholipid syndrome. *JAI* 2000;15:231-5.
7. Wilson WA, Scopelitis E, Michalski JP, Pierangeli SS, Silveira LH, Elstan RC, et al. Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency genotypes that coexist with the lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1991;87:1490-5.
8. Braune S, Siekmann R, Vaith P, Lücking CH. Primary antiphospholipid antibody syndrome and cerebral ischemia: report on acute intervention in two cases and literature review with emphasis on therapeutic options. *Rheumatol Int* 1993;13:169-74.
9. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *J Invest Dermatol* 1993;100:21-7.
10. Gromnica-Ihle E, Schössler W. Antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:67-76.
11. Kaya H, Apaydın CM, Odabaş AR, Akay V. Derin ven trombozunda antifosfolipid antikorlarının pozitifliği. *AÜTD* 1999;31:157-60.
12. Brey L, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-6.
13. Eisenberg GM. Antiphospholipid syndrome: The reality and implications. *Hosp Pract* 1992;27:119-31.
14. Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:182-90.
15. Englert HJ, Loizou S, Derue GGM, Walpart NJ, Hughes GR. Clinical and immunologic features of livedo reticularis in lupus: a case control study. *Am J Med* 1989;87:408-10.
16. Kalashnikova LA, Korczyn AD, Shavit S, Rebrova O, Reshetnyak T, Chapman J. Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. *Neurology* 1999;53:223-5.
17. Reyes E, Alarcon-Segovia D. Leg ulcers in the primary antiphospholipid syndrome. Report of a case with a peculiar proliferative small vessel vasculopathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:63-6.
18. O'Neill A, Gatenby PA, McGaw B, Painter DM, McKenzie PR. Widespread cutaneous necrosis associated with cardiolipin antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990;16:1494-6.
19. Abernethy ML, McGuinn JL, Callen JP. Widespread cutaneous necrosis as the initial manifestation of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:1380-3.
20. Ceamer D, Hunt BJ, Black MM. Widespread cutaneous necrosis occurring in association with the antiphospholipid syndrome: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;142:1199-203.
21. Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol* 1989;120:419-29.
22. Disdier P, Harle JR, Andrac L, Verrot D, Bolla G, Marco MS, et al. Primary anetoderma associated with the antiphospholipid syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:133-4.
23. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Santan HM, Diglio GM, Tausk FA, Cohen BA. Generalized lupus panniculitis and antiphospholipid syndrome in a patient without complement deficiency. *Pediatr Dermatol* 1999;16:273-6.
24. Alegre VA, Winkelmann RK. Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:117-24.

25. Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol* 2000;65:154-9.
26. Derksen RHW, Kater L. Lupus anticoagulant: revival of an old phenomenon. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:349.
27. Eng AM. Cutaneous expressions of antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1994;20:71-8.
28. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE, Tinani A, Asherson RA, Valesini G, et al. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:746-8.
29. Katayama I, Otoyama K, Kondo S, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. Clinical manifestations in anticardiolipin antibody positive patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:198-201.
30. Naldi L, Locati F, Finazzi G, Barbui T, Cainelli T. Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer* 1995;75:2784-5.
31. Becker JC, Winkler B, Klingert S, Bröcker EB. Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer* 1994;73:1621-4.
32. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Nishioka K, Nishiyama S. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
33. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Adv Rheumatol* 1997;81:151-77.
34. Goldberg DP, Lewis VL, Koenig WJ. Antiphospholipid antibody syndrome: a new cause of nonhealing skin ulcers. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:837-41.
35. Zahavi J, Charach G, Schafer R, Toeg A, Zahavi M. Ischaemic necrotic toes associated with antiphospholipid syndrome and treated with iloprost. *The Lancet* 1993;342:862.

Geliş Tarihi: 22.11.2001

Yazışma Adresi: Dr.Esin ÖZDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Hastanesi Dermatoloji AD
06100, Sıhhiye, ANKARA